

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПЕДИАТРА

**Т.А. Бокова, доцент кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей, к. м. н.,
Г.В. Римарчук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета усовершенствования врачей**

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Ключевые слова: дети, ожирение, метаболический синдром

Keywords: children, obesity, metabolic syndrome

Одновременно с распространением ожирения во всем мире растет количество больных тяжелыми соматическими заболеваниями – сахарным диабетом 2-го типа, гипертонической болезнью, коронарными болезнями сердца. С целью объединения различных патологических состояний, тесно ассоциированных с ожирением и имеющих общие патогенетические механизмы развития, в последние годы используется понятие «метаболический синдром» [1–3].

Метаболический синдром (МС) – это комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, тесно ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которого лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ).

Впервые этот симптомокомплекс был описан в 60-х годах прошлого века и включал в себя сочетание инсулинезависимого сахарного диабета, подагры и гиперлипидемии. Первоначально ожирение не являлось основным фактором развития данного симптомокомплекса, хотя и была отмечена тесная взаимосвязь между увеличением массы тела и развитием ИР и ГИ [4].

Перечень патологических состояний, объединенных этим термином, неуклонно растет. Доказана ассоциация МС с такими патологическими состояниями, как абдоминальный тип ожирения, артериальная гипертензия,

атерогенная дислипидемия, гиперурикемия и/или подагра, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), гиперандрогения и синдром поликистозных яичников у женщин, гипоандрогения у мужчин, микроальбуминурия, нарушение фибринолитической активности крови, ночное обструктивное апноэ пр.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в шести федеральных округах нашей страны, около 12% подростков в возрасте от 12 до 17 лет имеют избыточный вес, из них 2,3% – ожирение, при этом у каждого третьего подростка с ожирением выявляются признаки метаболического синдрома [5]. По данным других источников, МС диагностируется у половины детей с ожирением подросткового возраста [3, 6].

Доказано, что формирование МС начинается еще в детском возрасте задолго до манифестации сахарного диабета 2-го типа и ишемической болезни сердца и длительное время протекает практически бессимптомно. В свя-

зи с этим МС начинает признаваться важной педиатрической проблемой.

Результаты научных исследований последних лет свидетельствуют о том, что общим патогенетическим механизмом формирования основных признаков МС является инсулинорезистентность – снижение чувствительности тканей-мишеней к инсулину, приводящее к уменьшению инсулинозависимой утилизации глюкозы органами (печенью, мышцами).

Различают три типа ИР в зависимости от уровня нарушений:

- пререцепторный: синтез инсулина с измененным аминокислотным составом, нарушение превращения проинсулина в инсулин, нарушение процессинга инсулина, подавление распада инсулина, нарушение фазности секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы;

- рецепторный: синтез рецепторов с измененной структурой, что может снижать прочность связи «гормон – рецептор», снижение тирозинкиназной активности бета-субъединиц рецепторов, что в конечном итоге замедляет поступление глюкозы в клетку, уменьшение количества рецепторов на клеточных мембранах адипоцитов;

- пострецепторный: нарушение сигнального каскада инсулинового рецептора, повреждение на уровне транспортеров глюкозы, блокада синтеза гликогена, блокада гликолиза, активация печеночного глюконеогенеза, стимуляция гликогенолиза.

Есть данные о том, что основные дефекты, приводящие к развитию ИР, локализованы на пострецепторном уровне [7].

В последние годы предпринимается немало попыток систематизировать и разработать единые диагностические критерии МС как у взрослых, так и у детей. В литературе представлены различные диагностические критерии МС, при этом акценты на ведущие компоненты симптомокомплекса в них существенно различаются.

В 1999 году Рабочая группа ВОЗ впервые предложила классификацию, выделив в качестве ведущего компонента ИР. Согласно предложенным критериям, к главным или «боль-

шим» признакам МС относятся сахарный диабет 2-го типа и/или другие нарушения обмена глюкозы и/или ИР с относительной ГИ.

«Малыми» признаками являются:

- артериальная гипертензия;
- абдоминально-висцеральное ожирение;
- снижение фибринолитической активности крови;
- атерогенная дислипидемия;
- микроальбуминурия;
- гиперурикемия;
- гиперандрогения у женщин.

Выделяется неполный МС, который состоит из сочетания трех признаков (одного главного и двух любых из перечисленных малых признаков) [2].

Согласно Рабочим критериям Национального института здоровья США (NCEP/АТР III, 2001) [2, 8], о наличии МС у взрослых пациентов можно предположить при сочетании трех и более из перечисленных ниже симптомов:

- абдоминальный тип ожирения (объем талии >82см у женщин и >102 см у мужчин);
- повышение уровня глюкозы натощак >6 ммоль/л;
- повышение уровня триглицеридов >1,7 ммоль/л;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности <1 ммоль/л у мужчин и 1,3 ммоль/л у женщин;
- повышение артериального давления >130/85 мм рт. ст.

Основной акцент в данной классификации Американская ассоциация кардиологов делает на факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и, в первую очередь, на артериальной гипертензии и нарушениях липидного обмена.

В 2005 году Международная федерация диабета (IDF) предложила новый диагностический алгоритм, ужесточив при этом требования к пороговым значениям некоторых показателей. Согласно рекомендациям IDF, обязательным критерием МС является абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих факторов:

- повышение триглицеридов $>1,7$ ммоль/л;
- снижение липопротеидов высокой плотности <1 ммоль/л у мужчин и $1,03$ ммоль/л у женщин;
- повышение артериального давления $>130/85$ мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $>5,6$ ммоль/л или выявленный сахарный диабет 2-го типа.

Помимо основных критериев выделяются дополнительные метаболические компоненты МС: уровень лептина и адипонектина, апопротеина-В и липопротеидов низкой плотности, дислипкемия по данным СГТТ, ИР без гипергликемии натощак, фибринолитические факторы и факторы свертывания (фактор VII, тканевый активатор плазминогена, фибриноген и др.), НЖБП, микроальбуминурия, гиперурикемия, уровень гипофизарно-надпочечниковых гормонов и др. [9].

К сожалению, до настоящего времени единых критериев, позволяющих диагностировать МС в детском возрасте, не разработано. Одной из наиболее универсальных классификаций, предложенной для использования в педиатрической практике, является классификация IDF, разработанная в 2007 году на основе аналогичных критериев МС для взрослых [10].

Согласно этим рекомендациям, о наличии МС у подростков 10–16 лет может свидетельствовать наличие абдоминального ожирения (ОТ более 90-го перцентиля) в сочетании как минимум с двумя из следующих признаков:

- уровень триглицеридов $>1,7$ ммоль/л;
- уровень липопротеидов высокой плотности $<1,03$ ммоль/л;
- повышение артериального давления $>130/85$ мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $>5,6$ ммоль/л или выявленный сахарный диабет 2-го типа и/или другие нарушения углеводного обмена.

Кроме этого, в литературе представлены и другие классификации [11]. В частности, для диагностики МС у детей предлагается использовать рекомендации NCEP/ATP III в модификации для детского возраста, включающие следующие критерии:

- абдоминальное ожирение (ИМТ >85 -го перцентиля);
- артериальная гипертензия (диастолическое и систолическое давление >95 -го перцентиля);
- гипергликемия $>6,1$ ммоль/л натощак или постпрандиальный уровень $>7,8$ ммоль/л;
- гипертриглицеридемия (уровень ТГ >95 -го перцентиля);
- гипоальфахолестеринемия (уровень ЛПВП <5 -го перцентиля).

Хотелось бы отметить, что в представленных критериях (NCEP/ATP III, IDF) основным компонентом является абдоминальное (висцеральное) ожирение. Подобная тенденция основана на многочисленных данных, подтверждающих ключевую роль ожирения в генезе как отдельных симптомов, включенных в состав МС, так и самого синдрома [12–15]. Кроме того, это разумно упрощает диагностику и позволяет отказаться от технически сложных лабораторных методов определения уровня инсулина, расчета и трактовки индексов инсулинорезистентности (НОМА IR, QUICKI, клэмп-тест и пр.) в условиях поликлинического звена.

Тем не менее существует и альтернативная точка зрения. Ряд авторов считает недостаточно обоснованным ограничивать проблему МС только больными ожирением [11, 16]. Предлагаются альтернативные модели диагностики, в которых, в частности, основными компонентами являются ИР, ГИ, дислипидемия и артериальная гипертензия, а ожирение рассматривается как дополнительный критерий. К сопутствующим компонентам также относят гиперурикемию, микроальбуминурию, гиперфибриногемию, повышение С-реактивного протеина, фактора некроза опухоли (TNF-альфа) и пр.

На разработку и принятие единого диагностического алгоритма в педиатрической практике влияют разногласия в оценке крайних значений (85-й, 90-й или 95-й перцентиль), принимающихся за повышенный показатель при определении ИМТ, абдоминального ожирения, артериального давления и пр. Не существует и единого общепризнанного теста для

выявления ИР, а пороговые значения инсулина в связи с высокой вариабельностью данного показателя, особенно в подростковом возрасте, имеют достаточно широкие пределы (от 10 до 20 мкЕд/мл).

Несмотря на многочисленные исследования, патогенез МС до конца не расшифрован. Хотя и имеется тесная взаимосвязь между ожирением и ИР, до настоящего времени так и нет ответа на вопрос – что из них первично [17–19]. По мнению одних авторов, первопричиной является наследственная предрасположенность к ИР, которая реализуется в условиях низкой физической активности и избыточного питания. В результате формирования компенсаторной ГИ блокируются инсулиновые рецепторы, экзогенные углеводы и жиры депонируются жировой тканью, липолитические процессы замедляются. Ожирение прогрессирует, и замыкается порочный круг.

Другая гипотеза выдвигает на передний план висцеральное ожирение. Адипоциты висцеральной жировой ткани, обладая повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и низкой к антилиполитическому действию инсулина, секретируют свободные жирные кислоты (СЖК), которые препятствуют связыванию инсулина с гепатцитом, что приводит к ГИ и потенцирует ИР.

Важно отметить, что не случайно большинство исследователей в качестве основополагающего критерия развития МС рассматривают именно абдоминальное (висцеральное) ожирение. Висцеральная жировая ткань обладает эндокринной и паракринной активностью. Висцеральные адипоциты имеют повышенную чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и сниженную чувствительность к антилиполитическому действию инсулина. В абдоминальных жировых депо скорость липолиза значительно выше, чем в подкожно-жировой клетчатке. Адипоциты наряду со свободными жирными кислотами (СЖК), которые не только затрудняют связывание инсулина с рецепторами, но и нарушают передачу сигнала от рецептора в клетки, продуцируют адипоцитокينات – фак-

тор некроза опухоли (TNF-альфа), тканевый фактор роста – beta1 (TGF-beta1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), резистин, адипонектин, лептин, индуцибельная NO-синтаза и пр., которые также влияют на чувствительность тканей к инсулину [20, 21].

В результате повышенного липолиза из висцеральной клетчатки в кровотоки поступает огромное количество СЖК. Повышенное бета-окисление их в печени приводит к активации глюконеогенеза и секреции избыточного количества глюкозы. В состоянии ИР нарушается синтез липопротеидов: печень начинает синтезировать из глюкозы большое количество триглицеридов. Формирующаяся дислипотеидемия имеет атерогенный характер, так как способствует экспрессии адгезивных молекул на поверхности эндотелия.

Огромный вклад в развитие метаболических нарушений вносит неизбежное при гипергликемии гликирование белков. Гликированные липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) дольше циркулируют в крови, так как не распознаются рецепторами и имеют больший период полураспада. Гликированные липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), напротив, быстрее метаболизируются, а коллаген, подвергшись гликированию, лучше связывается с ЛПОНП. При гипергликемии в эндотелии сосудов активируется фермент протеинкиназа-С, увеличивающий проницаемость сосудов, процессы перекисного окисления, в результате чего угнетается синтез эндотелием оксида азота, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием. Нарушается архитектура эндотелиальных клеток, повышается проницаемость для альбумина, усиливается секреция эндотелина-1 [2].

Кроме того, при ИР и сопутствующей ей ГИ увеличивается поглощение и обмен глюкозы в инсулин-чувствительных клетках вентромедиальных ядер гипоталамуса и повышается центральная активность симпатического отдела ВНС. Это способствует снижению капиллярной сети и количества медленносокращающихся волокон в скелетной мускулатуре, которая является основным потребите-

лем глюкозы, и определяющим чувствительность организма к инсулину. Уровень катехоламинов, ренина, ангиотензина в плазме нарастает, что приводит к спазмированию сосудов. В результате развивается артериальная гипертензия [8]. Кроме того, повышение тонуса симпатического отдела ВНС стимулирует в жировой ткани процессы липолиза, повышает концентрацию жирных кислот и ведет к еще большему нарастанию ИР и ГИ.

Следует отметить, что на сегодняшний день ожирение, артериальная гипертензия, заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее изученными состояниями, ассоциированными с МС. Однако не менее важными патогенетическими и клиническими составляющими этого синдрома являются поражения других органов и систем, в том числе органов пищеварения и мочевыделительной системы.

Нерешенным вопросом остается взаимосвязь заболеваний органов пищеварительной системы с развитием и прогрессированием МС. В настоящее время существует точка зрения, согласно которой органы пищеварения играют непосредственную роль в патогенезе гормонально-метаболических нарушений, при этом сами они становятся органами-мишенями [20–27]. Ведущая роль как в развитии компонентов МС, так и болезней пищеварительного тракта отводится хроническому стрессу [23]. Формирующаяся при длительном и чрезмерном воздействии внутренних и внешних стрессовых факторов дисфункция гипоталамуса, вегетативного отдела ЦНС способствует нарушению перистальтики и тонуса гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, гиперпродукции гастрина и соляной кислоты. Гиперсекреция катехоламинов, глюкагона, кортизола приводят к прогрессированию этих нарушений, что проявляется снижением резистентности слизистой оболочки желудка и кишечника, повреждением паренхимы поджелудочной железы и печени. Эмоционально-личностные и психовегетативные расстройства способствуют развитию различных форм нарушения пищевого поведения. Изменение

режима питания, прием большого объема пищи нарушают биологический ритм функционирования пищеварительного тракта. Это способствует формированию и поддержанию моторно-эвакуаторных нарушений и, как следствие, развитию воспалительных изменений. Не исключается и роль хронического воспаления, в генезе которого важную роль играют цитокины жировой ткани и активация перекисного окисления липидов [22].

Как уже указывалось выше, одним из главных органов, регулирующих углеводный и липидный обмен, является печень. Установлено, что практически каждый компонент МС у взрослых сопровождается вторичным поражением печени по типу неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) [20, 21, 23, 26]. Если средняя распространенность НЖБП в популяции составляет 10–40%, то среди людей с избыточной массой тела достигает 74–100%. При этом у 20–47% обследованных диагностируется стеатогепатит. По данным отечественных авторов, поражение печени по типу жирового гепатоза диагностируется у 60% детей с ожирением. НАСГ в странах Евросоюза обнаруживается у 2,6% детского населения уже в возрасте 10–20 лет, у детей с избыточной массой тела эта цифра достигает 22,5–52,8% [24].

Убедительные данные свидетельствуют о том, что основным звеном развития НЖБП так же, как и основных компонентов МС является ИР. В связи с тем, что при ИР продукция ТГ превышает синтез липопротеинов и секрецию их из гепатоцита в виде ЛПОНП, происходит накопление липидов в гепатоците, что приводит к развитию жирового гепатоза. Кроме того, накопление ТГ обусловлено еще и повышенным разрушением на фоне гликирования аполипопротеина В. На развитие НАСГ, фиброза и цирроза в дальнейшем помимо избыточного поступления липидов в гепатоцит большое влияние оказывает каскад воспалительных реакций с участием цитокинов висцеральной жировой ткани, перекисное окисление липидов, некроз/апоптоз гепатоцитов и активация звездчатых клеток [26].


Другим органом пищеварения, обладающим экзокринной и эндокринной активностью и непосредственно участвующим в углеводном обмене, является поджелудочная железа. Научные исследования последних лет показали, что существует взаимосвязь эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы через инсулоацинарную портальную систему [27, 28].

В современной литературе представлены данные о том, что у лиц с избыточной массой тела, с высокой частотой диагностируется аналогичное НЖБП поражение поджелудочной железы – стеатоз поджелудочной железы (СПЖ), который вызывает в последнее время все больший интерес ученых с позиции развития МС [27]. У абсолютного большинства детей (до 100%), имеющих признаки МС, также выявляются морфофункциональные изменения поджелудочной железы [29].

Установлено, что результатом нарушения функциональной активности поджелудочной железы при МС является как разобщение процессов окисления и фосфорилирования, угнетение циклазной системы панкреоцитов, ухудшение реологических свойств крови, так и рано развивающиеся атеросклеротические изменения сосудов органа [22, 23, 27, 28]. Длительная ГИ, характерная для МС, способствует сужению просвета артериол за счет пролиферации их гладкомышечных клеток и нарушению кровоснабжения ткани поджелудочной железы. Звездчатые клетки, существующие не только в печени, но и в поджелудочной железе, активируются, что закономерно сопровождается развитием фиброза, аналогично процессу в печени. Это отрицательно сказывается на состоянии ее как экскреторной, так и инкреторной функции.

Кроме того, токсическое действие на бета-клетки поджелудочной железы оказывает хроническое повышение уровня СЖК, обусловленное висцеральным ожирением. Так, повышение аккумуляции СЖК в бета-клетках приводит к ускорению апоптоза, повышению в них синтеза церамидов и нарушению их секреторной активности. Выпадает ранняя фаза

стимулированной секреции и нарушается импульсная секреция инсулина: 1-я (быстрая) фаза секреции инсулина, при которой опорожняются везикулы с накопившимся инсулином, отсутствует, а 2-я фаза базальной секреции осуществляется в монотонном режиме [30].

В заключение следует отметить, что проблема МС до настоящего времени остается сложной и до конца не изученной. Высокая частота связанных с ним атерогенных, диабетогенных, тромбогенных осложнений в подростковом возрасте позволяет рассматривать данный симптомокомплекс как важную педиатрическую проблему. Только совместная деятельность педиатров с эндокринологами, гастроэнтерологами, кардиологами позволит в полной мере изучить основные патогенетические механизмы формирования МС у детей, выделить спектр клинических проявлений, акцентируясь при этом на более ранних симптомах, являющихся его предикторами. Это позволит разработать методы целенаправленной профилактики сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2-го типа, заболеваний органов пищеварения и репродуктивной системы и способствовать снижению риска ранней инвалидизации и преждевременной смерти. 

Список литературы:

1. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром. Гепатология, 2004, № 2, с. 4–14.
2. Метаболический синдром. Под ред. Г.Е. Ройтберга. М: Медпресс-информ, 2007, 223 с.
3. Леонтьева И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2008, № 3, с. 4–16.
4. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988, 37: 1595–1607.
5. Доскина Е.В. Метаболический синдром – это очень серьезно! Диабет. Образ жизни, 2007, № 3, с. 57–59.
6. Weiss R., Dziura J., Burgert T. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents // N. Engl. J. Med., 2004, 350: 23: 2362–2374.

7. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рус. мед. журнал, 2001, № 9 (2), с. 67–71.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. М, 2005, 48 с.
9. Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, 366: 1055–1062.
10. Zimmet P., Alberti G. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*, 2007, 369: 2059–2061.
11. Decsi T., Molnar D. Insulin resistance syndrome in children. *Ped. Drug.*, 2003, 5:5: 291–299.
12. Ровда Ю.И., Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков. *Педиатрия*, 2010, т. 89, № 4, с. 111–115.
13. Леонтьева И.В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы. *Педиатрия*, 2010, т. 89, № 2, с. 146–150.
14. Щербак М.Ю., Синицын П.А. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом. *Педиатрия*, 2010, т. 89, № 3, с. 123–127.
15. Boney C.M., Verma A. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 2005, 116: 519–520.
16. Малявская С.И. Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска. *Педиатрия*, 2010, т. 89, № 4, с. 119–122.
17. Балыкова Л.А., Солдатов О.М. Метаболический синдром у детей и подростков. *Педиатрия*, 2010, т. 89, № 3, с. 127–134.
18. Метаболический синдром у детей и подростков. Под ред. Л. В. Козловой. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 96 с.
19. Дедов И.И. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. *Терапевт. Архив*, 2007, № 10, с. 28–32.
20. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2005, № 4, с. 21–24.
21. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии, 2009, № 1, с. 14–19.
22. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2008, № 1, с. 26–35.
23. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М, 2009, 181 с.
24. Lonardo A, Lombardini S, Ricchi M. et al. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, 22: 2: 64–70.
25. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клиноморфологических особенностях, прогнозе, лечении). *Тер. архив*, 2006, т. 78, № 4, с. 32–38.
26. Красильникова Е.И. Быстрова А.А. Синдром инсулинорезистентности и печень. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*, 2011, № 2, с. 24–30.
27. Ивашкин В.Т. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2006, т. 16, № 4, с. 32–37.
28. Липатов В.А. Особенности кровоснабжения поджелудочной железы в зависимости от типа телосложения. Доступен по URL: <http://www.drmed.ru/s.php/1193.htm>.
29. Бокова Т.А. Состояние внешнесекреторной и внутрисекреторной функции поджелудочной железы у детей с метаболическим синдромом // *Лечащий врач*, 2012, № 8, с. 24–28.
30. Elder D.A, Prigeon R.L., Wadwa R.P. et al. Cell function, insulin sensitivity, and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic adolescents and young adults // *J. Clin. Endoc. Metab.*, 2006, 91: 185–191.